

# 整合胃肠肿瘤学 基础

主审 樊代明 沈祖尧（香港）李兆申

主编 任建林 王秀伯（台湾）刘润皇（香港）

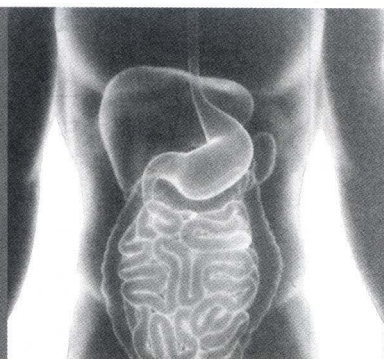
HOLISTIC INTEGRATIVE  
MEDICINE OF  
GASTROINTESTINAL  
ONCOLOGY



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 整合胃肠肿瘤学 基础

HOLISTIC INTEGRATIVE  
MEDICINE OF  
GASTROINTESTINAL  
ONCOLOGY



主 审 樊代明 沈祖尧(香港) 李兆申  
主 编 任建林 王秀伯(台湾) 刘润皇(香港)  
副主编 许鸿志 邱正堂(台湾) 吴登强(台湾) 黄秀娟(香港)

人民卫生出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

整合胃肠肿瘤学基础 / 任建林, 王秀伯, 刘润皇主编. —北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-19762-5

I. ①整… II. ①任…②王…③刘… III. ①胃肿瘤  
②肠肿瘤 IV. ①R735

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 210179 号

|       |                                                  |                                         |
|-------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 人卫社官网 | <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询, 在线购书                             |
| 人卫医学网 | <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 医学考试辅导, 医学数<br>据库服务, 医学教育资<br>源, 大众健康资讯 |

版权所有, 侵权必究!

**整合胃肠肿瘤学基础**

主 编: 任建林 王秀伯(台湾) 刘润皇(香港)

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23

字 数: 560 千字

版 次: 2014 年 11 月第 1 版 2014 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19762-5/R·19763

定 价: 140.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

(以姓氏汉语拼音为序)

## 作者名单

- |         |                |         |                |
|---------|----------------|---------|----------------|
| 巴亚斯古楞   | 厦门大学附属中山医院     | 邱逸群(台湾) | 高雄长庚纪念医院       |
| 蔡成枝(台湾) | 高雄长庚纪念医院       | 邱正堂(台湾) | 林口长庚纪念医院       |
| 陈 烨     | 南方医科大学南方医院     | 任建林     | 厦门大学附属中山医院     |
| 陈建民     | 厦门大学附属中山医院     | 沈祖尧(香港) | 香港中文大学韦尔斯亲王医院  |
| 陈立刚     | 厦门大学附属中山医院     | 施华秀     | 厦门大学附属中山医院     |
| 陈洋源(台湾) | 中国医药大学附设医院     | 施怡伦(台湾) | 台湾大学医学院附设医院    |
| 程微子     | 厦门大学附属中山医院     | 施 颖     | 厦门大学附属中山医院     |
| 大卫震(台湾) | 高雄长庚纪念医院       | 苏婧玲     | 厦门大学附属中山医院     |
| 范燕云     | 厦门大学附属中山医院     | 苏铭尧(台湾) | 林口长庚纪念医院       |
| 房静远     | 上海交通大学附属仁济医院   | 唐洁婷     | 上海交通大学附属仁济医院   |
| 龚 伟     | 南方医科大学南方医院     | 涂佳宏(台湾) | 台湾大学医学院附设医院    |
| 郝兰香     | 厦门大学附属中山医院     | 王鸿源(台湾) | 马偕纪念医院         |
| 洪志圣(台湾) | 国泰综合医院         | 王 琳     | 厦门大学附属中山医院     |
| 胡晃鸣(台湾) | 高雄医学大学附设中和纪念医院 | 王 霞     | 浙江省杭州市第一人民医院   |
| 胡铭伦(台湾) | 高雄长庚纪念医院       | 王秀伯(台湾) | 台湾大学医学院附设医院    |
| 胡益群     | 厦门大学附属中山医院     | 吴登强(台湾) | 高雄医学大学附设中和纪念医院 |
| 黄天佑     | 三军总医院胃肠科       | 吴耿良(台湾) | 高雄长庚纪念医院       |
| 黄 曦(香港) | 香港中文大学韦尔斯亲王医院  | 吴开春     | 西京消化病医院        |
| 黄秀娟(香港) | 香港中文大学韦尔斯亲王医院  | 肖传兴     | 厦门大学附属中山医院     |
| 黄庆文     | 厦门大学附属中山医院     | 谢秉欣(台湾) | 奇美医学中心         |
| 姜 泊     | 南方医科大学南方医院     | 谢子钰(台湾) | 马偕纪念医院         |
| 李嘉龙(台湾) | 新竹国泰医院         | 许鸿志     | 厦门大学附属中山医院     |
| 李宗镔(台湾) | 台湾大学医学院附设医院    | 许文鸿(台湾) | 高雄医学大学附设中和纪念医院 |
| 林敬斌(台湾) | 中山医学大学附设医院     | 许振铭(台湾) | 林口长庚纪念医院       |
| 林世永     | 南方医科大学南方医院     | 颜旭亨(台湾) | 彰化基督教医院        |
| 林伟彬(台湾) | 林口长庚纪念医院       | 杨晓宁     | 厦门大学附属中山医院     |
| 林相宏(台湾) | 马偕纪念医院         | 叶大森(台湾) | 林口长庚纪念医院       |
| 刘润皇(香港) | 香港中文大学韦尔斯亲王医院  | 叶俊男(台湾) | 林口长庚纪念医院       |
| 刘文明     | 厦门大学附属中山医院     | 殷继鹏     | 西京消化病医院        |
| 刘玉兰     | 北京大学人民医院       | 张玉军     | 北京大学人民医院       |
| 刘赞鹏     | 厦门大学附属中山医院     | 周 飞     | 厦门大学附属中山医院     |
| 刘高郎(台湾) | 台湾大学医学院附设医院    | 周建华     | 北京大学人民医院       |
| 卢雅丕     | 厦门大学附属中山医院     | 周仁伟(台湾) | 中国医药大学附设医院     |

编写秘书 杨晓宁

## 主编简介



任建林

任建林,男,闽江学者特聘教授,博士生导师,厦门大学附属中山医院消化内科主任。中华医学会消化病学分会委员,中国医师协会消化医师分会常务委员,海峡两岸医药卫生交流协会常务理事兼消化专家委员会常务副主任委员,两岸关系和平发展协同创新中心专家委员会委员,中国胃病专业委员会常务副会长,全国高等学校医学规划教材《内科学》常务编委, *J Dig Dis (Verion)*、*Gastroenterology (Chinese Verion)*、*Bio Med RI Guest Editor*、*Clinic Update Gastroenterology and Hepatology* 执行主编,主编专著 6 部、SCI 收录论文 50 篇、承担各类基金 18 项,获科技进步奖 6 项,培养硕士、博士、博士后及海外研究生 60 名。

临床及学术方向:消化疑难病诊治、消化系肿瘤早期诊断和治疗以及胃肠黏膜和胃肠微生态相关研究。



王秀伯

王秀伯,男,台湾大学医学院附设医院内镜科主任、教授,台湾消化系内视镜医学会理事长,海峡两岸医药卫生交流协会消化病学专家委员会名誉副主任委员。 *Journal of Medical Ultrasound Taiwan*、*Journal of Emergency Medicine* 编委, *World Journal of Gastroenterology* 名誉主编, *Gastroenterological Journal of Taiwan* 副主编。专业方向为消化道出血、消化道肿瘤的内镜治疗、ERCP 及超声内镜等。主编专著多部,发表论文 300 余篇。



刘润皇

刘润皇,男,香港中文大学威尔斯亲王医院内镜中心主任、教授,香港消化内镜学会主席,海峡两岸医药卫生交流协会消化病学专家委员会名誉副主任委员。长期从事消化道疾病内镜治疗、消化性溃疡出血等临床研究,发表论文 200 余篇,包括数篇发表于 *New England Journal of Medicine*、*Lancet*、*Gastroenterology* 等国际知名杂志。

关于胃肠肿瘤,摆在我们面前的有两个难题不可忽视。

第一个不容忽视的问题是,胃肠肿瘤仍在增加。据世界卫生组织 2014 年发布的《癌症报告》,全球癌症患者增加的速度令人不安,而且新增癌症有近一半在亚洲,其中大部分在中国,胃癌尤居世界首位。

第二个不容忽视的问题是,中国对胃肠早期癌的诊断能力仍显不足。日本 1975—2005 年 30 年间,早期胃癌诊断率从 20.9% 提升到 70%。可现在中国直到现在依然徘徊在 10% 左右。结肠癌的现状与此相似。这除了经济状况和民众对筛查认识不足从而导致筛查力度不够外,与广大医学工作者对早期胃肠癌的认识水平特别是内镜下对早期胃肠癌以及癌前病变的检诊能力有限有关。

众所周知,早期胃肠癌的五年生存率可达 95%~97%,而晚期肿瘤多在 30% 以下。因此,提高普查率,特别是提高相关学者对早期胃肠癌的检诊水平是改善患者预后的关键。磨刀不误砍柴工,要实现早诊早治,对早期胃肠癌基础知识和临床检查技术的掌握至关重要,确需一本全面反映这方面知识和技术的专著。

《整合胃肠肿瘤学基础》应运而生,该书总体实现了两个方面的整合:一是学术整合,系统介绍了胃肠道黏膜不同病变的基础和临床研究、胃肠道肿瘤发病的可能机制、早期肿瘤筛查、诊治及预防的最新策略,其中还包括胃肠道微生态、胃肠道免疫、肿瘤的分子影像学和内镜表现等方面的内容;二是经验整合,本书邀请了内地、香港和台湾的专家参加编写,特别是厦门大学附属中山医院的任建林教授、台湾大学医学院附设医院的王秀伯教授和香港中文大学威尔斯亲王医院的刘润皇教授,他们都是胃肠肿瘤基础和临床方面的专家,有丰富的实践经验。因此这本书可为相关同道阅读参考,相信能为提高我国胃肠肿瘤的早诊早治水平作出贡献。

是为序。

中国工程院院士、中国工程院副院长  
美国医学科学院院士  
西京消化病医院院长

2014 年 5 月 12 日



## 序 二

2014年2月3日,在“世界癌症日”的前一天,世界卫生组织(WHO)发表了《全球癌症报告 2014》,研究称 2012 年全球癌症患者和死亡病例都在令人不安地增加,新增癌症病例有近一半出现在亚洲,其中大部分在中国。中国胃癌等四种恶性肿瘤的新增病例和死亡人数均居世界首位。这一趋势和现状值得我们重视和深思。

在我国,胃癌和结直肠癌分别居消化系恶性肿瘤发病率和死亡率的第二位和第四位。据报道,2010 年我国胃癌新发病例 43.6 万人,死亡 32.3 万人。就诊患者中,早期胃癌占 2%~10%,但五年生存率达 95%~97%;进展期胃癌中约 85% 的患者可手术治疗,而五年生存率仅为 20%~30%。因此,提高早期胃癌的诊断率和内镜下治疗对提高胃癌的治愈率及五年生存率显得格外关键和重要。与此同时,我们注意到近邻日本,他们在 1975—2005 年的 30 年间,早期胃癌诊断率由原来的 20.9% 提高到 70%,目前已经高达 80%。在韩国,早期胃癌的诊断率也达到 40%。然而在我国,早期胃癌的诊断率仍然徘徊在 10% 左右,只有少数地区或医疗中心可以达到 20%。在结直肠癌方面,我国在 2002—2007 年间的早期诊断率 <10%,五年生存率为 42%,与发达国家相比存在较大差距。由于结直肠癌缺乏特异性症状,早期诊断存在较大困难,加强全民筛查力度是提高早期诊断率和五年生存率的重要措施。虽然目前筛查方法已经规范,然而仍存在筛查力度不够、范围过窄、筛查不规范、大众对筛查的认识普遍不足等诸多不利因素。可见,我国胃肠道肿瘤的早期诊治之路任重而道远。

令人欣慰的是,近年来我国消化界同道已充分认识到了这一问题的严重性,并以极大的热情投入到探索提高我国早期胃肠道肿瘤的诊治水平的时代潮流中来。尤其是,近年来在中华医学会消化内镜分会的领导下,各种形式的早期胃肠道肿瘤诊断和治疗研讨会、内镜培训班不断涌现,不但宣传和交流了早期胃肠道肿瘤诊治的国际最新进展,同时也培训了一大批有扎实内镜操作技术和发展潜力的内镜医师队伍,为我国早期胃肠道肿瘤诊治的未来之路打下了坚实的基础。毋庸置疑,伴随着我国国民经济实力的不断提升和内镜诊疗新技术的飞速进展。我们有理由相信,在不远的将来,我国胃肠道肿瘤中早期胃癌、结直肠癌等的诊治比例将会得到大幅度提高,从而进一步提高患者的预后和生存质量,并为我国的经济和社会发展做出应有的贡献。

本书由厦门大学附属中山医院任建林、台湾大学医学院附设医院王秀伯和香港中文大学威尔斯亲王医院刘润皇三位教授共同主编，并邀请了内地、香港和台湾的多位专家教授参与编写。本书系统地介绍了胃肠道黏膜病变的基础和临床研究、胃肠道肿瘤的发病机制，以及早期胃肠道肿瘤诊治、筛查和预防策略的最新研究进展，并且从胃肠道微生态、胃肠道免疫、胃肠道肿瘤的分子影像学和内镜检查等角度对这一领域的发展做了全面的概述。相信本书的出版将会为致力于胃肠道黏膜病变和肿瘤早期诊治工作的医师和学者们奉献一部非常有参考价值的著作，并极大地促进我国胃肠道肿瘤早诊早治领域的发展。我愿推荐给同道们。让我们共同努力进一步提高我国胃肠癌率早诊率和治愈率。

第二军医大学长海医院

李兆申

2014年6月18日



## 前 言

近年来,消化内镜设备和内镜诊疗技术有了快速地发展,促进了我们对胃肠道肿瘤的认识,并使胃肠道肿瘤的诊断和治疗策略发生了革命性的变化。放大内镜、色素内镜、NBI内镜、免疫荧光内镜、激光共聚焦内镜等的应用,使胃肠道肿瘤的早期诊断成为可能,并大大改善了患者的预后。随着消化内镜及器械的研发和改进,消化内镜的应用范围已由诊断大踏步地进入治疗领域。过去需要外科手术的许多消化系疾病,都可在内镜下进行微创治疗。对于早期胃肠道的黏膜内和黏膜下癌,可以分别采用EMR和ESD进行内镜下治疗,更加充分说明早期诊治的重要性。

胃肠道恶性肿瘤是严重威胁人类健康的恶性疾病之一,其发病率和死亡率在世界范围内均居前列。胃肠道肿瘤的早期诊断和治疗一直是消化病学和消化内镜专家致力追求的目标。在过去的数十年里,国内外的学者通过努力创新和实践,已经积累了相当丰富的经验并取得了卓著的成绩。本书系统地介绍了胃肠道黏膜病变的基础和临床研究、胃肠道肿瘤的发病机制,以及早期胃肠道肿瘤诊治、筛查和预防策略的最新研究进展,并且邀请内地、香港和台湾多位著名学者从胃肠道微生态、胃肠道免疫、胃肠道肿瘤的分子影像学 and 内镜检查等不同视角对本领域做了全面的概述和展望。本书力求做到重点突出,临床实用,图文并茂,有助于读者准确理解和掌握书中内容。本书是一部对消化内外科医师和从事消化内镜专业的各级医师均有一定实用价值的参考书。

本书承蒙中国工程院副院长樊代明院士和香港中文大学校长沈祖尧院士担任主审,并荣幸地邀请到世界著名消化病学家、中国工程院副院长樊代明院士和中华消化内镜学会主任委员李兆申教授为此书作序,在此表示衷心感谢。在本书编写过程中,我们很荣幸地邀请到台湾大学医学院附设医院的王秀伯教授和香港中文大学威尔斯亲王医院的刘润皇教授共同主编,同时得到了首都医科大学附属北京友谊医院张澍田教授、第四军医大学西京消化病医院吴开春教授、长庚大学林口长庚纪念医院邱正堂教授、高雄医学大学附设中和纪念医院吴登强教授、南方医科大学南方医院姜泊教授和陈烨教授、上海交通大学附属仁济医院房静远教授、北京大学人民医院刘玉兰教授和香港中文大学威尔斯亲王医院黄秀娟教授以及他们团队的鼎力支持,在此对他们的精心组织和编写表示衷心感谢。同时也十分感谢人民卫生出版社让我们有以此书与广大同道交流胃肠道黏膜病变和肿瘤的早期诊断、治

疗的最新进展的机会。感谢为本书编写和出版付出了辛勤劳动的所有工作人员。

由于时间仓促,且胃肠道黏膜病变与肿瘤的诊断和内镜治疗技术进展迅速,以及编著经验不足、学识水平所限,难免有不足甚至错误之处,敬请广大读者和同道们不吝指正!不胜感激!

任建林 王秀伯 刘润皇

2014年7月20日



# 目 录

## 第一篇 胃肠道肿瘤热点问题概述

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 第一章 胃肠微生态与肿瘤·····         | 3  |
| 第二章 胃肠道黏膜免疫和肿瘤·····       | 14 |
| 第三章 胃肠道肿瘤的分子影像研究·····     | 36 |
| 第一节 概述·····               | 36 |
| 第二节 不同胃肠道肿瘤受体的分子成像·····   | 38 |
| 第三节 胃肠道肿瘤的多模态分子成像·····    | 41 |
| 第四节 特殊内镜用于胃肠道肿瘤的光学成像····· | 44 |

## 第二篇 胃黏膜病变与早期胃癌

|                      |    |
|----------------------|----|
| 第一章 胃黏膜的损伤与保护·····   | 53 |
| 第一节 胃黏膜结构与生理功能·····  | 53 |
| 第二节 胃黏膜防御机制·····     | 56 |
| 第二章 胃黏膜病变的病理学·····   | 62 |
| 第一节 非萎缩性胃炎·····      | 62 |
| 第二节 萎缩性胃炎·····       | 65 |
| 第三节 肠上皮化生·····       | 66 |
| 第四节 异型增生·····        | 68 |
| 第五节 胃癌·····          | 70 |
| 第三章 胃癌前状态及癌前病变·····  | 76 |
| 第一节 癌前状态·····        | 76 |
| 第二节 癌前病变·····        | 80 |
| 第四章 胃癌发病机制的研究进展····· | 84 |
| 第一节 幽门螺杆菌感染·····     | 84 |
| 第二节 胃癌相关基因·····      | 87 |
| 第三节 胃癌表观遗传学·····     | 96 |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 第四节 MicroRNA 与胃癌 .....         | 102 |
| 第五节 胃癌干细胞 .....                | 105 |
| 第五章 早期胃癌临床研究现状 .....           | 117 |
| 第一节 中国大陆早期胃癌临床研究 .....         | 118 |
| 第二节 亚太地区早期胃癌临床研究 .....         | 126 |
| 第六章 早期胃癌的内镜诊断 .....            | 131 |
| 第一节 普通白光内镜在早期胃癌诊断中的应用 .....    | 131 |
| 第二节 放大胃镜在早期胃癌诊断中的应用 .....      | 136 |
| 第三节 色素内镜在早期胃癌诊断中的应用 .....      | 140 |
| 第四节 窄带成像内镜在早期胃癌诊断中的应用 .....    | 143 |
| 第五节 超声内镜在早期胃癌诊断中的应用 .....      | 147 |
| 第六节 激光共聚焦显微内镜在早期胃癌诊断中的应用 ..... | 151 |
| 第七节 拉曼光谱内镜在早期胃癌诊断中的应用 .....    | 155 |
| 第七章 胃癌早期诊断的血清标志物研究 .....       | 157 |
| 第一节 蛋白类早期胃癌肿瘤标志物 .....         | 157 |
| 第二节 核酸类早期胃癌标志物 .....           | 162 |
| 第八章 早期胃癌的内镜下治疗 .....           | 167 |
| 第九章 胃间质瘤的诊断和治疗 .....           | 194 |
| 第一节 胃间质瘤的内镜诊断 .....            | 195 |
| 第二节 胃间质瘤的内镜治疗 .....            | 197 |
| 第十章 胃癌筛查与预防 .....              | 202 |
| 第一节 胃癌常用的筛查方法及评价 .....         | 202 |
| 第二节 我国胃癌的筛查现状 .....            | 207 |
| 第三节 胃癌的预防 .....                | 210 |

### 第三篇 小肠黏膜病变与小肠肿瘤

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| 第一章 小肠黏膜的损伤与保护 .....  | 217 |
| 第一节 小肠黏膜结构与功能 .....   | 217 |
| 第二节 小肠黏膜损伤与修复机制 ..... | 223 |
| 第三节 小肠黏膜病变与小肠肿瘤 ..... | 228 |
| 第二章 小肠肿瘤的病理类型 .....   | 232 |
| 第一节 小肠良性肿瘤 .....      | 232 |
| 第二节 小肠间质瘤 .....       | 236 |
| 第三节 小肠恶性肿瘤 .....      | 237 |

|                  |     |
|------------------|-----|
| 第三章 小肠肿瘤的诊断      | 242 |
| 第一节 小肠肿瘤影像学检查    | 242 |
| 第二节 小肠肿瘤的内镜检查    | 253 |
| 第四章 小肠间质瘤的分子靶向治疗 | 261 |

## 第四篇 大肠黏膜病变与早期大肠癌

|                  |     |
|------------------|-----|
| 第一章 大肠黏膜病变与大肠癌   | 271 |
| 第一节 大肠黏膜的结构与功能   | 271 |
| 第二节 大肠肿瘤的病理类型    | 274 |
| 第三节 大肠癌癌前病变      | 280 |
| 第二章 大肠癌发病机制的研究进展 | 285 |
| 第一节 大肠癌发病分子机制    | 285 |
| 第二节 肿瘤干细胞与结肠癌    | 287 |
| 第三节 炎症相关性肠癌      | 295 |
| 第三章 大肠癌早期诊断      | 305 |
| 第一节 血清标志物        | 305 |
| 第二节 突变基因检测       | 308 |
| 第三节 影像学检查        | 311 |
| 第四节 内镜检查         | 313 |
| 第四章 早期大肠癌的内镜下治疗  | 329 |
| 第一节 内镜下黏膜切除术     | 329 |
| 第二节 内镜下黏膜剥离术     | 333 |
| 第五章 大肠癌的筛查与预防    | 340 |
| 第一节 大肠癌筛查策略与方法   | 340 |
| 第二节 大肠癌的预防       | 350 |

# 第一篇

## 胃肠道肿瘤热点问题概述

Overview of Hot Topics on  
Gastrointestinal Cancer





## 胃肠微生物与肿瘤

从出生起,人体肠道、阴道、呼吸道、口腔、皮肤等各个小环境内就寄居着种类繁多、数量巨大、相互影响并相互制约的微生物群落,构成各个部位动态平衡的微小环境。其中胃肠道定植的微生物达数千个种群,包括细菌、病毒、原虫及真菌等,最主要为细菌,占微生物总量的98%以上,涉及大量厌氧菌及部分需氧菌,数量达到 $10^{14}$ 个,约为人体细胞数量的10倍。胃肠道微生物群与其宿主、环境相互作用和影响,共同构成胃肠微生态系统。胃肠道微生物群之间形成并保持一定的共生或拮抗关系,通过多种调控途径维持胃肠微环境的稳定和平衡。这种微生态平衡,既受宿主遗传性的控制,更受宿主所处环境的影响。一旦平衡被打破,出现微生态失调,就会导致多种疾病的产生。越来越多的研究证实,肠易激综合征、炎症性肠病、胃肠道肿瘤、感染性腹泻、抗生素相关性腹泻、乳糜泻等与胃肠道微生态失衡明确相关;此外,酒精性肝病、肥胖、代谢综合征、多发性硬化甚至精神和行为异常等肠外疾病也与肠道微生态失衡有关。在这一不断加长的疾病谱中,胃肠微生态与肿瘤的关系成为近年来的研究热点。

### 一、胃内微生态组成

胎儿在母体内是无菌的,出生后由于和空气、饮食及外界环境接触,数小时内即有不少细菌进入体内,在胃部被低pH的胃酸大量破坏,只有耐酸性较高的细菌才能完成停留、定植并存活下来,所以胃以往被认为是一个“无菌器官”。胃内细菌浓度一般低于 $10^3$ CFU/ml,种属类型有限,主要为链球菌、乳酸杆菌、各种真菌、口腔厌氧菌等,消化链球菌、梭形杆菌和拟杆菌也少量存在,大肠杆菌、梭状芽胞杆菌和脆弱拟杆菌极少见。在胃内可以较大量地分离出乳杆菌和酵母菌,显示这两种菌可能是原籍菌。按胃内腺体细胞不同,可将胃黏膜划分为三个区域:第一区为贲门的环形狭窄区,称贲门区,含有贲门腺;第二区域为胃体,含有胃腺或胃底腺;第三区为幽门区,占胃远侧三分之一,含幽门腺。胃黏膜第二区为泌酸区,泌酸区含有壁细胞、主细胞和黏液细胞,此区分泌盐酸、胃蛋白酶、黏液和内因子等,pH一般位于2~3,其余两区pH可达4~5。有理由相信,胃不是单一的生态环境,不同解剖部位可能有不同的微生物定植。

近年日趋成熟的基因测序和微生物组学技术已证实,除了我们熟知的感染了全球近一半人口的幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, *H.pylori*)以外,胃内还存在着其他微生物群落和

菌群结构。从门水平看,胃内菌群主要包括变形菌门(*proteobacteria*,以幽门螺杆菌为代表)、厚壁菌门(*firmicutes*)、放线菌门(*actinobacteria*)和梭杆菌门(*fusobacterium*)等,并且与口腔、食管菌群截然不同,表明胃有自身稳定的原籍菌存在。胃内菌群组成受到胃酸、胃内炎症和 *H.pylori* 定植情况的影响,抑酸治疗和明显的胃部炎症可造成胃内大量细菌繁殖,菌群结构改变,乳杆菌等保护性细菌减少;*H.pylori* 定植者细菌总量下降,变形菌门明显增多而放线菌门明显减少,乳杆菌、肠杆菌、链球菌比例下降,菌群结构趋于简单,表明 *H.pylori* 定植可减少胃内菌群多样性。

## 二、胃内微生物与胃癌

虽然迄今尚未发现除 *H.pylori* 外特异的细菌与胃癌的发病有关,亦未发现胃癌患者特征性的肠道菌群变化,但胃癌患者粪便和肠黏膜菌群的组成的确与健康个体存在差异,表现为葡萄球菌(*streptococcus*)、乳杆菌(*lactobacillus*)、韦荣球菌(*veillonella*)和普雷沃菌(*prevotella*)占优势。最近有研究显示,胃内菌群多样性从非萎缩性胃炎-肠上皮化生-肠型胃癌逐步下降,肠型胃癌的菌群组成与非萎缩性胃炎明显分开,而肠上皮化生则介于两者之间,故胃内菌群变化在胃癌的发病机制中起着一定的作用,是参与胃癌发病的始动和持续因素。其致病机制包括:①胃内过度繁殖的细菌将食物中的硝酸盐还原成亚硝酸盐,亚硝酸盐及其代谢产物被认为在胃黏膜萎缩-肠化-不典型增生-胃癌的发病序列中起着启动并加速病理过程的作用。②胃内细菌作用与结合胆酸使其转变为毒性更强的游离胆酸,引起胃黏膜完整性破坏, $H^+$ 逆弥散,血管活性物质释放,胃黏膜直接受损。游离胆酸已被证实为致癌物质之一。③胃内菌群结构和数量改变,进入小肠的细菌数量增多,小肠细菌过度生长,引起肠源性内毒素血症,持续的低度炎症反应是炎症-肿瘤转化中的一个重要发病机制。因此,胃内菌群失调与胃癌发病密切相关,菌群和宿主之间相互作用,影响着胃内病变的结局。

研究胃内菌群与胃癌的关系,必须提及的一个细菌是 *H.pylori*,也是目前研究最多的胃内菌。自1982年巴里·马歇尔(Barry J.Marshall)和罗宾·沃伦(J.Robin Warren)在人胃黏膜活检组织中分离出幽门螺杆菌以来,目前几乎已达共识 *H.pylori* 是慢性胃炎、消化性溃疡、黏膜淋巴组织相关性淋巴瘤的主要致病因素,与胃癌发生亦密切相关,1994年WHO已定义其为第一类致癌因子。*H.pylori* 感染与胃癌有共同的流行病学特点,胃癌高发区人群中 *H.pylori* 的感染率也相应增高;动物实验发现, *H.pylori* 可以直接诱发蒙古沙鼠发生胃癌;早期胃癌术后患者根除 *H.pylori* 后可明显降低复发;在胃癌发生前根除 *H.pylori* 可降低其复发。*H.pylori* 感染增加宿主胃癌发病风险与其放大胃黏膜的炎症反应有关,有效抑制 *H.pylori* 生长增殖、降低胃黏膜炎症反应已是一种预防胃癌及其癌前病变发生和进展的手段。

益生菌中越来越多的菌株被发现并证实可抑制 *H.pylori* 的效应,如加氏乳杆菌能有效抑制 *H.pylori* 及降低胃黏膜炎症反应;酵母乳杆菌对胃内 *H.pylori* 的清除率(70%)高于嗜酸乳杆菌的(50%);唾液乳杆菌在体内外均有高效的抗 *H.pylori* 活性;约氏乳杆菌可被用作抗酸剂的佐剂来阻止 *H.pylori* 感染的复发。乳杆菌可能是通过降低尿素酶活性来抑制 *H.pylori* 的生长和黏附。而乳杆菌 LGG 有望作为一种预防胃肿瘤的替代疗法,并且可以克服化学治疗等治疗药物所带来的副作用。鸟氨酸脱羧酶(ODC)和精胺/精胺 N1 乙酰基转移酶(SSAT)是多聚胺合成和分解代谢的关键酶,多聚胺不但与肿瘤发生密切相关,而且是